

BREVET D'INVENTION

P. V. n° 9.958.

N° 1.476.525

Classification internationale : C 07 c // A 61 k

Nouveaux acides alcanoïques à substituant aryle et procédés pour leur préparation.

Société dite : MERCK & CO., INC. résidant aux Etats-Unis d'Amérique.

Demandé le 19 mars 1965, à 16 heures, à Paris.

Délivré par arrêté du 6 mars 1967.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 15 du 14 avril 1967.)

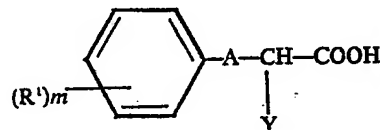
(3 demandes de brevets déposées aux Etats-Unis d'Amérique au nom de M. William Alfred BOLHOFFER : la 1^{re} le 20 mars 1964, sous le n° 353.579 ; les 2^e et 3^e le 29 janvier 1965, sous les n° 429.107 et 429.130.)

La présente invention se rapporte à une nouvelle catégorie d'acides carboxyliques renfermant des substituants phénoxy et phénylthio, en position alpha ainsi qu'à leurs sels d'addition avec des acides et dérivés esters et amides, non toxiques et pharmacologiquement acceptables, qui ont une précieuse activité hypocholestérolémique et présentent de ce fait un grand intérêt dans le traitement de l'artériosclérose.

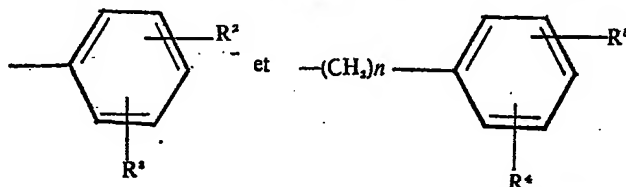
Des études cliniques montrent que le cholestérol joue apparemment un rôle de première importance dans la formation de plaques artériosclérotiques, en accélérant le dépôt des lipides du sang sur les parois des artères. La présente invention a pour but de décrire une nouvelle catégorie de composés chimiques qui abaissent d'une façon frappante la concentration du cholestérol et d'autres lipides dans le sérum san-

guin et ainsi améliore l'état accompagnant habituellement les dépôts de lipides du sang.

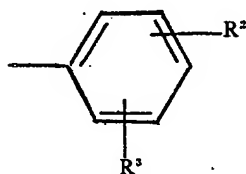
D'une manière générale, les produits de cette invention sont des composés dont la formule développée générale est la suivante :



dans laquelle A représente de l'oxygène ou du soufre ; Y est un radical phényle, benzyle ou phénéthyle, qui peut facultativement porter un ou deux substituants sur le noyau, comme par exemple des radicaux phényle, benzyle ou phénéthyle répondant à la formule :



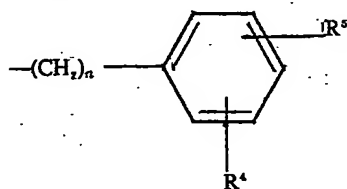
à condition que, lorsque Y représente :



la partie A représente uniquement de l'oxygène, m représente un nombre entier dont la valeur va de 1 à 3 ; R¹ représente des radicaux identiques ou différents choisis parmi les suivants : des radicaux alkényle inférieur, par exemple vinyle, allyle, etc., haloalkyle, par exemple chlorométhyle, trifluorométhyle, etc.,

alkanoyle inférieur, par exemple acétyle, propionyle, butyryle, etc., aryle, par exemple aryle mononucléaire tel que phényle, tolyle, xylyle, etc., aralkyle par exemple aralkyle mononucléaire comme benzyle, phénéthyle, etc., aralkyle, par exemple aralkényle mononucléaire comme styryle, 3-phényl-1-propényle, etc., aryloxy, par exemple aryloxy mononucléaire comme phénoxy, etc., aralkoxy, par exemple aralkoxy mononucléaire comme benzyloxy, etc., arylthio, par exemple arylthio mononucléaire comme phénylthio, etc., arylamino, par exemple arylamino mononucléaire comme anilino, toluidino, etc., carboxy, alkyl (inférieur)-thio par exemple méthylthio, éthylthio, etc., alkyl (inférieur)-sulfonyle, par exemple méthylsulfonyle, éthylsulfonyle, etc., cyano, nitroso, amino et mono- et di-alkylamino, par exemple mono- et di-alkyl (infé-

rieur)-amino, comme éthylamino, diméthyl-amino, diéthylamino, etc., et R^2 et R^3 représentent chacun des substituants identiques ou différents choisis parmi les suivants : de l'hydrogène, des halogènes, des radicaux alkyle inférieur, haloalkyle, par exemple chlorométhyle, trifluorométhyle, etc., alkoxy inférieur, par exemple méthoxy, éthoxy, etc., alkanoyl inférieur, par exemple acétyle, propionyle, butyryle, etc., aryle, par exemple aryle mononucléaire comme phényle, tolyle, xylle, etc., aralkyle comme par exemple aralkyle mononucléaire comme benzyle, phénéthyle, etc., aryloxy, par exemple aryloxy mononucléaire comme phénoxy, etc., aralkoxy, par exemple aralkoxy mononucléaire comme benzyloxy, etc., cyano, carboxy ou alkyl (inférieur)-sulfonyl, par exemple méthylsulfonyl, éthylsulfonyl, etc., et à condition en outre que lorsque Y représente :

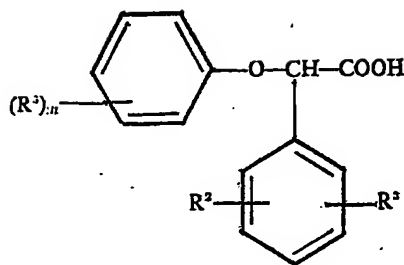


A puisse être de l'oxygène ou du soufre, m est un nombre entier égal à 1, R^1 représente un halogène ou un quelconque des substituants nucléaires indiqués ci-dessus dans le cas de la définition de R^1 ; R^4 et R^5 représentent chacun des substituants identiques ou différents constitués par les suivants : de l'hydrogène, des halogènes, des radicaux alkyle inférieur, par exemple méthyle, éthyle, etc., ou alkoxy inférieur, par exemple méthoxy, éthoxy, etc., et n est un nombre entier égal à 1 ou à 2.

Cette invention concerne plus particulièrement des acides (phénoxy)-phényl-acétiques dans lesquels le noyau phénoxy porte comme substituants de 1 à 3 représentants identiques ou différents choisis parmi les suivants : des radicaux alkényle inférieur, haloalkyle, alkanoyl inférieur, aryle, aralkyle, aralkényle, aryloxy, aralkoxy, arylthio, arylamino, carboxy, alkyl (inférieur)-thio, alkyl (inférieur)-sulfonyl, cyano, nitroso, amino, monoalkylamino et dialkylamino et le noyau phényle porte comme substituants 1 ou 2 éléments identiques ou similaires choisis parmi les suivants : de l'hydrogène, des halogènes, des radicaux alkyle inférieur, haloalkyle, alkoxy inférieur, alkanoyl inférieur, aryle, aralkyle, aryloxy, aralkoxy, cyano, carboxy ou alkyl (inférieur)-sulfonyl. Ces acides (phénoxy)-phényl acétiques ont la formule générale suivante :

(Voir formule colonne ci-contre.)

dans laquelle m est un nombre entier dont la valeur va de 1 à 3; R^6 représente des éléments identiques ou différents choisis parmi les suivants: des radicaux alkényle inférieur, par exemple vinyle, allyle, etc., haloalkyle, par exemple chlorométhyle, trifluorométhyle, etc., alkanoyl inférieur, par exemple acétyle, propionyle, butyryle, etc., aryle, par exemple aryle

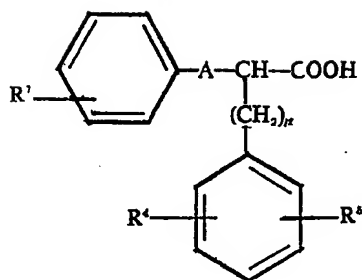


mononucléaire comme phényle, tolyle, xylle, etc., aralkyle, par exemple aralkyle mononucléaire comme benzyle, phénéthyle, etc., aralkényle, par exemple aralkényle mononucléaire comme styryle, 3-phényl-1-propényle, etc., aryloxy par exemple aryloxy mononucléaire comme phénoxy, aralkoxy, par exemple aralkoxy mononucléaire comme benzyloxy, etc., arylthio, par exemple arylthio mononucléaire comme phénylthio, etc., arylamino, par exemple arylamino mononucléaire comme anilino, toluidino, etc., carboxy, alkyl (inférieur)-thio, par exemple méthylthio, éthylthio, etc., alkyl (inférieur)-sulfonyl, par exemple méthylsulfonyl, éthylsulfonyl, etc., cyano, nitroso, amino et mono- et di-alkylamino, par exemple mono- et di-alkyl (inférieur)- amino, comme éthylamino, diméthylamino, diéthylamino, etc., et les radicaux R^2 et R^3 représentent chacun des éléments identiques ou différents du groupe constitué par : de l'hydrogène, des halogènes, des radicaux alkyle inférieur, haloalkyle, par exemple chlorométhyle, trifluorométhyle, etc., alkoxy inférieur, par exemple méthoxy, éthoxy, etc., alkanoyl inférieur, par exemple acétyle, propionyle, butyryle, etc., aryle par exemple aryle mononucléaire comme phényle, tolyle, xylle, etc., aralkyle, par exemple aralkyle mononucléaire comme benzyle, phénéthyle, etc., aryloxy, par exemple aryloxy mononucléaire comme phénoxy, etc., aralkoxy, par exemple aralkoxy mononucléaire comme benzyloxy, etc., cyano, carboxy ou alkyl (inférieur)-sulfonyl, par exemple méthylsulfonyl, éthylsulfonyl, etc.

En outre et en particulier cette invention se rapporte à des acides oméga-phényl-alkanoïques portant en alpha des substituants phénoxy ou phényl-thio, qui renferment un unique substituant sur le cycle phénoxy ou phényl-thio en position alpha, lequel substituant est choisi parmi les suivants : des halogènes, des radicaux alkényle inférieur, haloalkyle, alkanoyl inférieur, aryle, aralkyle, aralkényle, aryloxy, aralkoxy, arylthio, arylamino, carboxy, alkyl (inférieur)-thio, alkyl (inférieur)-sulfonyl, cyano, nitroso, amino, monoalkylamino ou dialkylamino et qui renferme un ou deux substituants identiques ou différents sur le noyau oméga-phényle et qui sont constitués par de l'hydrogène, des halogènes, des radicaux alkyle inférieur ou alkoxy inférieur. Ces produits ont la formule générale suivante :

(Voir formule page suivante.)

dans laquelle A représente de l'oxygène ou du soufre; R^7 représente un halogène, par exemple du chlore, du



brome, du fluor, etc., un radical alkényle inférieur, par exemple vinyle, allyle, etc., haloalkyle, par exemple chlorométhyle, trifluorométhyle, etc., alkanoyle inférieur, par exemple acétyle, propionyle, butyryle, etc., aryle, par exemple aryle mononucléaire tel que phényle, tolyle, xylyle, etc., aralkyle par exemple aralkyle mononucléaire tel que benzyle, phénylthio, aralkényle, par exemple aralkényle mononucléaire comme styryle, 3-phényl-1-propényle, aryloxy, par exemple aryloxy mononucléaire comme phénoxy, etc., aralkoxy, par exemple aralkoxy mononucléaire comme benzyloxy, etc., arylthio par exemple arylthio mononucléaire comme phénylthio, arylamino, par exemple arylamino mononucléaire comme anilino, toluidino, etc., carboxy, alkyl (inférieur)-thio, par exemple méthylthio, éthylthio, etc., alkyl (inférieur)-sulfonyle, par exemple méthylsulfonyle, éthylsulfonyle, etc., cyano, nitroso, amino, mono et di-alkylamino, par exemple mono- et di-alkyl (inférieur)-amino comme éthylamino, diméthylamino, diéthylamino, etc.; R⁴ représente des éléments identiques ou différents choisis parmi les suivants : de l'hydrogène, un halogène, un radical alkyle inférieur, par exemple méthyle, éthyle, etc., ou alkoxy inférieur, par exemple méthoxy, éthoxy, etc., et n est un nombre entier égal à 1 ou à 2.

Cette invention se rapporte également aux sels d'addition avec des acides des présents produits; on prépare ces sels en faisant réagir ces acides avec une base ayant un cation non toxique et pharmacologiquement acceptable. D'une manière générale toute base qui forme un sel d'addition avec un acide carboxylique et dont les propriétés pharmacologiques ne provoquent pas d'effet pharmacologique défavorable quand elle est ingérée par le système du corps est considérée comme entrant dans le cadre de cette invention. Les bases qui peuvent convenir comprennent par exemple les hydroxydes, les carbonates, etc., de métaux alcalins et alcalino-terreux, l'ammoniac, des amines primaires, secondaires et tertiaires comme des monoalkylamines, des dialkylamines, des trialkylamines, des amines hétérocycliques renfermant de l'azote, par exemple la pipéridine, etc. Les sels d'addition avec des acides ainsi obtenus sont les équivalents fonctionnels des acides acétiques obtenus comme produits et l'homme de l'art comprendra que, dans la mesure où les acides acétiques de cette invention présentent de l'intérêt en thérapeutique, la variété des sels d'addition avec des acides, entrant dans le domaine de cette invention, est uniquement limitée par ce critère que les bases

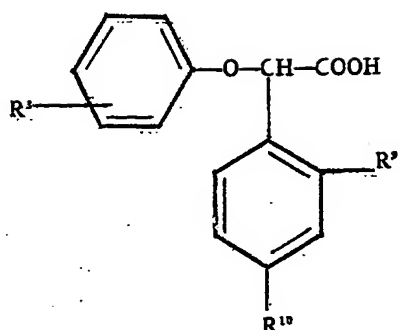
auxquelles on fait appel pour former les sels soient à la fois non toxiques et physiologiquement acceptables.

Cette invention concerne également les dérivés esters et amides des présents produits; on prépare ces dérivés par des procédés classiques bien connus de l'homme de l'art. C'est ainsi par exemple que l'on peut préparer les dérivés esters en faisant réagir un acide (phénoxy)-phényl-acétique ou un acide oméga-phényl-alkanoïque à substituant phénoxy ou phénylthio en position alpha de cette invention, avec un alcool comme par exemple avec un alcool alkylique inférieur, ou bien, dans une variante, on peut transformer les acides ci-dessus en leurs halogénures d'acides par des procédés classiques et on peut faire réagir les halogénures d'acides ainsi formés avec un alkanol inférieur approprié. On peut également préparer les dérivés esters désirés de cette invention en utilisant, dans le procédé décrit ci-après pour préparer les présents produits, l'ester approprié de l'acide phényl-halo-acétique servant de réactif ou bien l'ester approprié de l'acide oméga-phényl-alkanoïque à substituant phénoxy ou phénylthio en position alpha servant de réactif. On peut préparer les dérivés amides des présents produits en traitant l'halogénure d'acide correspondant de ces produits avec de l'ammoniac ou avec une mono- ou une di-alkylamine appropriée, pour former l'amide correspondante. Un autre procédé encore pour préparer ces dérivés amides consiste à transformer un dérivé ester d'un acide (phénoxy)-phényl-acétique ou d'un acide oméga-phényl-alkanoïque à substituant phénoxy- ou phénylthio en position alpha en son amide correspondante en traitant cet ester avec de l'ammoniac ou avec une monoalkylamine ou une dialkylamine appropriée pour former l'amide correspondante. Ces procédés ainsi que d'autres procédés équivalents pour préparer les dérivés amides et esters des présents produits sont évidents pour quelqu'un ayant une qualification courante dans cette technique et, dans la mesure où lesdits dérivés sont à la fois non toxiques et physiologiquement acceptables pour le système du corps, ces esters et ces amides sont les équivalents fonctionnels des acides carboxyliques correspondants constituant les produits.

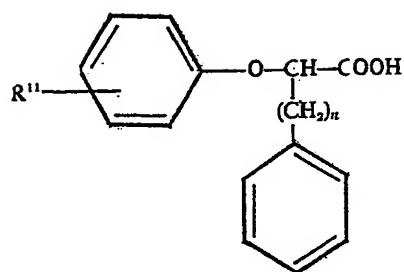
Un sous-groupe préféré de composés selon l'invention est celui des acides (phénoxy)-phényl-acétique et des acides (alpha-phénoxy)-oméga-phényl-alkanoïques ayant les formules générales suivantes :

(Voir formule page suivante.)

dans lesquelles R⁴ est un radical haloalkyle, par exemple haloalkyle inférieur comme chlorométhyle, trifluorométhyle, etc., alkanoyle inférieur, par exemple acétyle, propionyle, butyryle, etc., aralkényle, par exemple aralkényle mononucléaire comme styryle, 3-phényl-1-propényle, etc., arylamino, par exemple arylamino mononucléaire comme anilino, toluidino, etc., carboxy et alkyl (inférieur)-thio, par exemple méthylthio, éthylthio, etc.; R⁵ et R¹⁰ représentent chacun des substituants identiques ou différents constitués par de l'hydrogène ou des halogènes, par exem-



et

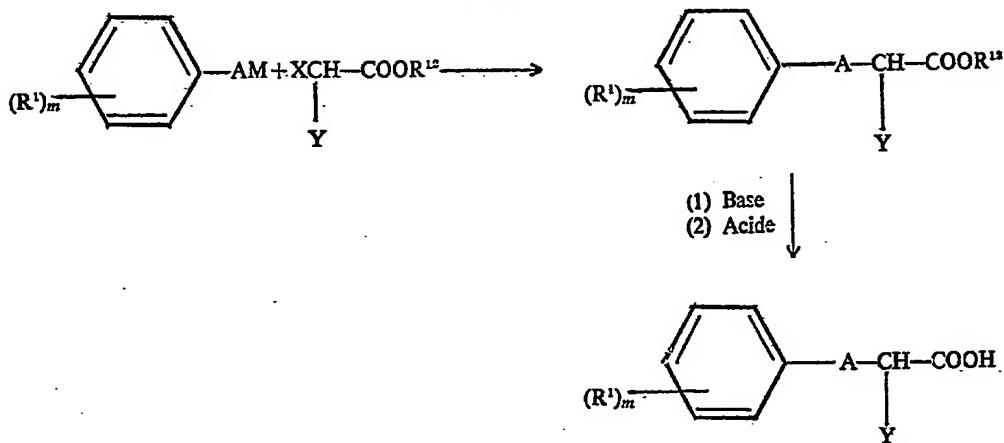


ple le chlore, le brome, etc.; R^{11} représente un halogène, par exemple du chlore, du brome, du fluor, etc., ou un radical alkanoylé inférieur, par exemple acétyle, propionyle, butyryle, etc., et n est un nombre entier égal à 1 ou à 2. Se trouvent également compris dans la forme de réalisation préférée les sels d'addition avec des acides, non toxiques et pharmacologiquement acceptables, les dérivés esters et amides de l'acide (phénoxy)-phényl-acétique et de l'acide (alpha-phénoxy)-oméga-phényl-alkanoïque obtenus comme produits et décrits plus haut; par exemple leurs sels de métaux alcalins et de métaux alcalino-terreux, comme les sels de sodium, de potassium ou de calcium, leurs esters alkylés inférieurs, par exemple les esters éthyliques, propyliques ou butyliques correspondants et les dérivés amides correspondants des produits décrits plus haut, par exemple leurs dérivés mono-alkyl (inférieur)-amido et di (alkyl (inférieur)-amido,

comme les dérivés méthylamido, éthylamido, diméthylamido, diéthylamido, etc.

Il est commode de préparer les produits de cette invention en faisant réagir un sel de métal alcalin d'un phénol ou d'un thiophénol substitué d'une manière appropriée sur le noyau avec un ester d'hydrocarbyle d'un acide phényl-halo-acétique ou avec un ester d'hydrocarbyle d'un acide alpha-halo-acétique à substituant oméga-phényle, puis en hydrolysant avec une base appropriée l'ester d'acide alkanoylé intermédiaire ainsi obtenu. On entend par « hydrocarbyle » un radical organique monovalent uniquement composé de carbone et d'hydrogène, par exemple des radicaux alkyle inférieurs comme méthyle, éthyle, propyle, etc., aryle, etc.

L'équation suivante illustre ce procédé de préparation :



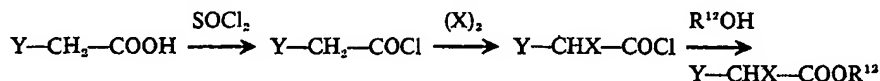
Dans cette équation, A, R^1 , Y et m sont tels qu'ils ont été définis plus haut; M est un cation de métal alcalin, par exemple un cation dérivé d'un alcoolate de métal alcalin comme un alcoolate de sodium, etc., R^{12} représente un radical hydrocarbyle, par exemple un radical alkyle inférieur tel que méthyle, éthyle, etc., ou bien un radical aryle, par exemple phényle, etc., et X représente un halogène, par exemple du chlore, du brome, etc. On effectue de préférence la réaction en chauffant, comme par exemple en chauffant sur

un bain-marie bouillant pendant deux à vingt heures. Les bases et les acides appropriées à utiliser dans la réaction ci-dessus comprennent par exemple l'hydroxyde de sodium, le carbonate de potassium, etc., et l'acide chlorhydrique.

Il est commode de préparer des acides phénylhaloacétiques estérifiés ou des acides oméga-phényl-alpha-halo-alkanoïques à substituant phényle en oméga, utilisés comme réactifs dans le procédé ci-dessus, en traitant un acide phényl-acétique ou un

acide alkanoïque portant un substituant phényle en oméga, appropriés, avec du chlorure de thionyle, pour obtenir l'halogénure d'acide correspondant ; on traite ensuite le chlorure d'acide ainsi formé, avec un agent d'halogénéation approprié comme le chlore, le brome, etc. pour former le chlorure de l'acide phényl-halo-acétique ou le chlorure de l'acide oméga-phényl-alpha-

halo, alkanoïque appropriés. On traite ensuite ce chlorure d'acide avec un alcool approprié, par exemple avec du méthanol, de l'éthanol, etc. pour obtenir l'ester de l'acide phényl-halo-acétique désiré ou l'ester de l'acide oméga-phényl-alpha-halo-alkanoïque désiré. L'équation suivante représente ce procédé de préparation :



Dans cette équation, R¹², X et Y sont tels qu'ils sont définis plus haut ; R¹²OH représente un alcool comme le méthanol, l'éthanol, le phénol, etc., et (X)₂ est un agent halogénant comme le chlore, le brome etc.

Les exemples ci-après sont destinés à illustrer les produits de cette invention ainsi que le procédé qui permet de les préparer. Toutefois ces exemples sont donnés uniquement à titre illustratif et ils ne doivent pas être considérés comme limitant l'invention.

Exemple 1. — *Acide (4-butyrylphénoxy)-phénylacétique.* On dissout 23 g (1,0 mole) de sodium métallique dans un mélange de 1 000 ml de méthanol absolu et de 165 g (1,0 mole) de 4-butyryl-phénol, puis on ajoute 229 g (1,0 mole) de phényl-bromacétate de méthyle. On chauffe ce mélange au reflux sur un bain-marie bouillant pendant vingt heures, puis on évapore l'excès de méthanol qui reste et on traite le résidu avec un litre d'eau. On extrait ensuite ce mélange avec de l'éther éthylique, puis on sèche la phase organique et on évapore l'éther sur un bain-marie bouillant. On reprend le résidu dans du benzène bouillant, on ajoute de l'hexane jusqu'à ce que le produit précipite, on sépare les solvants par décantation et on reprend le résidu huileux dans 500 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium à 10 %. On chauffe ce mélange sur le bain-marie bouillant et on l'agite jusqu'à ce qu'on obtienne une solution limpide. En acidifiant avec de l'acide chlorhydrique, on obtient l'acide (4-butyrylphénoxy)-acétique sous la forme d'un produit solide blanc. On recrystallise ensuite ce produit dans de l'alcool éthylique, ce qui donne 120 g (soit un rendement de 50 %) d'acide (4-butyrylphénoxy)-acétique ; point de fusion 134-136 °C.

Analyse pour C₁₈H₁₈O₃ :

Calculé : C = 72,46 ; H = 6,08.

Trouvé : C = 72,52 ; H = 6,29.

Exemple 2. — *Acide (4-butyrylphénoxy) (4-chlorophényl) acétique.* On dissout 11,5 g (0,50 mole) de sodium métallique dans 500 ml d'alcool méthylique absolu, puis on ajoute 82 g (0,50 mole) de 4-butyryl-phénol et 132 g (0,50 mole) de (4-chlorophényl)-bromacétate de méthyle et on chauffe le mélange résultant au reflux pendant vingt heures. On évapore sous vide l'excès d'alcool méthylique et on recrystallise directement le résidu dans un mélange de benzène et d'hexane. On reprend le produit solide résultant dans 500 ml d'une solution à 10 % d'hydroxyde de sodium

et on chauffe sur un bain-marie bouillant et on agite pendant deux heures. On refroidit la solution et on l'acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré, pour obtenir une huile qui se solidifie. On filtre le mélange résultant et on recrystallise le produit solide dans de l'alcool éthylique pour obtenir l'acide (4-butyrylphénoxy)-(4-chlorophényl) acétique sous forme de lamelles blanches, point de fusion 61-63 °C.

Exemple 3. — *Acide (3-trifluorométhylphénoxy)-(4-chlorophényl)-acétique.*

Stade A : (3-trifluorométhylphénoxy)-(4-chlorophényl) acétate de méthyle. On ajoute 20,4 g (0,125 mole) de 3-trifluorométhylphénol dans 25 ml d'alcool méthylique à une solution de méthylate de sodium préparée en dissolvant 2,9 g (0,125 mole) de sodium métallique dans 125 ml d'alcool méthylique. On ajoute à ceci 31,9 g (0,125 mole) de (4-chlorophényl)-bromacétate de méthyle dans 25 ml d'alcool méthylique. On chauffe la réaction au reflux pendant quinze heures, puis on la concentre sous vide. On ajoute 500 ml d'éther et 150 ml d'eau au résidu et on sépare la phase organique. On la sèche sur du sulfate de sodium et on l'évapore, ce qui donne un résidu que l'on recrystallise dans 70 ml de méthylcyclohexane. On obtient 28,0 g (soit un rendement de 65 %) de (3-trifluorométhylphénoxy)-(4-chlorophényl) acétate de méthyle, qui fond à 86-88 °C.

Stade B : *Acide (3-trifluorométhylphénoxy)-(4-chlorophényl) acétique.* On ajoute le (3-trifluorométhylphénoxy)-(4-chlorophényl) acétate de méthyle, provenant du stade A, à une solution de 18,2 g (0,325 mole) d'hydroxyde de potassium dans 220 ml d'éthanol à 90 % et on chauffe le mélange au reflux pendant six heures. On évapore le solvant sous vide et on ajoute 750 ml d'eau. On filtre la solution et on l'acidifie avec de l'acide sulfurique dilué, ce qui donne le produit sous forme solide brute. Par recrystallisation dans 75 ml de méthylcyclohexane, on obtient 23,4 g (soit un rendement de 87,3 %) d'acide (3-trifluorométhylphénoxy)-(4-chlorophényl) acétique, fondant à 99-101 °C.

Analyse pour C₁₇H₁₀ClF₃O₃ :

Calculé : C = 54,48 ; H = 3,05 ; Cl = 10,72 ; F = 17,24.

Trouvé : C = 54,54 ; H = 3,14 ; Cl = 10,68 ; F = 17,35.

Exemple 4. — *Acide (4-trifluorométhylphénoxy)*

-(4-chlorophényl) acétique.

Stade A : (4-trifluorométhylphénoxy)-(4-chlorophényl) acétate de méthyle. En remplaçant dans l'exemple 3, stade A, le 3-trifluorométhylphénol servant de réactif par une quantité équivalente (20,5 g soit 0,125 mole) de 4-trifluorométhylphénol et après avoir chauffé le mélange au reflux pendant quatre heures et demie, le même procédé d'isolement donne un produit cristallin impur. Par recristallisation dans de l'hexane on obtient 24,6 g (soit un rendement de 57 %) de (4-trifluorométhylphénoxy)-(4-chlorophényl) acétate de méthyle, qui fond à 79,5-81,5 °C.

Stade B : Acide (4-trifluorométhylphénoxy)-(4-chlorophényl) acétique. On dissout 13,0 g (0,0377 mole) de (4-trifluorométhylphénoxy)-(4-chlorophényl) acétate de méthyle, provenant du stade A, dans 50 ml d'acide acétique cristallisable et on ajoute le tout à un mélange de 33 ml d'acide chlorhydrique concentré et de 50 ml d'acide acétique cristallisable. On chauffe le mélange réactionnel au reflux pendant soixante-quinze minutes, puis on le concentre sous vide. En cristallisant le résidu dans du chlorure de butyle et en recristallisant dans du méthylcyclohexane, on obtient 8,5 g (soit un rendement de 68 %) d'acide (4-trifluorométhylphénoxy)-(4-chlorophényl) acétique, qui fond à 120-121 °C.

Analyse pour $C_{15}H_{10}ClF_3O_3$:

Calculé : C = 54,48 ; H = 3,05.

Trouvé : C = 54,77 ; H = 3,25.

Exemple 5. — Acide (2-méthylmercaptophénoxy)-(4-chlorophényl) acétique. A une solution de méthylate de sodium préparée en dissolvant 2,8 g (0,12 mole) de sodium métallique dans 100 ml d'alcool méthylique, on ajoute successivement 17,0 g (0,12 mole) de 2-méthylmercaptophénol et 26,5 g (0,10 mole) de (4-chlorophényl) bromacétate de méthyle. Après seize heures de chauffage au reflux, on évapore l'alcool méthylique et on dissout le résidu dans 500 ml d'éther et 200 ml d'eau. On sépare la phase étherée et on ajoute le résidu à 100 ml de solution à 10 % d'hydroxyde de sodium. On effectue la saponification à 100 °C pendant cinq heures, puis on filtre la solution, on la refroidit et on l'acidifie avec de l'acide chlorhydrique dilué. On cristallise le produit dans un mélange de benzène et d'hexane, ce qui donne 5,7 g (soit un rendement de 19 %) d'acide (2-méthylmercaptophénoxy)-(4-chlorophényl) acétique, ayant un point de fusion de 132-135 °C.

Analyse pour $C_{15}H_{11}ClO_2S$:

Calculé : C = 58,34 ; H = 4,24 ; Cl = 11,48 ; S = 10,38.

Trouvé : C = 58,28 ; H = 4,28 ; Cl = 11,62 ; S = 10,23.

Exemple 6. — Acide (4-anilino-phénoxy)-(4-chlorophényl) acétique. On ajoute successivement 11,1 g (0,06 mole) de 4-anilino-phénol et 13,2 g (0,05 mole) de (4-chlorophényl) bromacétate de méthyle à une

solution de méthylate de sodium préparée en dissolvant 1,38 g (0,06 mole) de sodium métallique dans 150 ml d'alcool méthylique. On chauffe le mélange au reflux pendant vingt heures, puis on l'ajoute à 1 250 ml d'eau. Le (4-anilino-phénoxy)-(4-chlorophényl) acétate de méthyle ainsi obtenu est extrait à deux reprises de la solution aqueuse avec chaque fois 600 ml d'éther. On mélange les extraits et on les lave avec une solution diluée d'hydroxyde de sodium et avec de l'eau, puis on évapore l'éther. On dissout le résidu de l'éther (15,9 g) dans 50 ml d'alcool propylique normal et on ajoute le tout à 200 ml de solution à 10 % d'hydroxyde de sodium. On chauffe le mélange au reflux pendant cinq heures, on le verse dans 750 ml d'eau, on l'acidifie et on l'extrait trois fois avec chaque fois 750 ml d'éther. L'évaporation de l'éther des extraits donne un résidu cristallin d'acide (4-anilino-phénoxy)-(4-chlorophényl) acétique. Par recristallisation dans de l'acétonitrile, on obtient 5,0 g (soit un rendement de 28 %) de produit pur fondant à 148,5-150,5 °C.

Analyse pour $C_{20}H_{16}ClNO_3$:

Calculé : C = 67,89 ; H = 4,56 ; N = 3,96.

Trouvé : C = 67,83 ; H = 4,50 ; N = 4,01.

Exemple 7. — Acide (4-carboxyphénoxy)-(4-chlorophényl) acétique.

Stade A : (4-méthoxycarbonylphénoxy)-(4-chlorophényl) acétate de méthyle. On dissout 2,3 g (0,10 mole) de sodium métallique dans 125 ml d'alcool méthylique et on ajoute successivement à cette solution 15,2 g (0,10 mole) de 4-méthoxy-carbonylphénol dans 50 ml d'alcool méthylique et 26,4 g (0,10 mole) de (4-chlorophényl) acétate de méthyle dans 25 ml d'alcool méthylique. On chauffe le mélange au reflux pendant seize heures, puis on chasse le solvant en l'évaporant sous vide. On ajoute au résidu 500 ml d'éther et 100 ml d'eau et après dissolution complète, on sépare la phase étherée, on la lave par extraction avec une solution diluée d'hydroxyde de sodium et avec de l'eau, puis on évapore l'éther sous pression réduite. On cristallise le résidu dans de l'alcool méthylique, ce qui donne 28,3 g (soit un rendement de 88 %) de (4-méthoxycarbonylphénoxy)-(4-chlorophényl) acétate de méthyle, fondant à 85,5-88,0 °C.

Stade B : Acide (4-carboxyphénoxy)-(4-chlorophényl) acétique. On ajoute 16,8 g (0,3 mole) d'hydroxyde de potassium, dissous dans 50 ml d'eau, à 16,7 g (0,05 mole) de (4-méthoxycarbonylphénoxy)-(4-chlorophényl) acétate de méthyle (provenant du stade A) dans 225 ml d'alcool propylique normal. On chauffe le mélange au reflux pendant seize heures, puis on le concentre sous vide pour éliminer le solvant. On dissout le résidu dans 1 500 ml d'eau et on acidifie avec de l'acide chlorhydrique dilué. On extrait à deux reprises le produit avec chaque fois 600 ml d'éther. On mélange les extraits et on les évapore jusqu'à obtenir un résidu cristallin. Par recristallisation dans de l'alcool isopropylique, on obtient 14,9 g (soit un ren-

dement de 93 %), d'acide (4-carboxyphénoxy)-(4-chlorophényl) acétique, qui fond à 232-235 °C.

Analyse pour $C_{15}H_{11}ClO_5$:

Calculé : C = 58,74 ; H = 3,62.

Trouvé : C = 58,60 ; H = 3,80.

Exemple 8. — Acide (3-carboxyphénoxy)-(4-chlorophényl) acétique.

Stade A : (3-méthoxycarbonylphénoxy)-(4-chlorophényl) acétate de méthyle. En remplaçant le 4-méthoxycarbonylphénol de l'exemple 7, stade A, par une quantité équimolaire (15,2 g soit 0,10 mole) de 3-méthoxycarbonylphénol, puis en effectuant la réaction dans les mêmes conditions et les mêmes quantités des autres réactifs indiqués dans l'exemple précité, on obtient avec un rendement de 76 % (25,1 g), le (3-méthoxycarbonylphénoxy)-(4-chlorophényl)-acétate de méthyle, qui fond à 64,5-67,0 °C.

Stade B : Acide (3-carboxyphénoxy)-(4-chlorophényl) acétique. On saponifie le (3-méthoxycarbonylphénoxy)-(4-chlorophényl) acétate de méthyle, du stade A, dans les mêmes conditions et en utilisant les mêmes quantités relatives des réactifs qui sont indiqués dans l'exemple 7, stade B. Après avoir concentré la solution de la saponification, on dissout le résidu dans 1 500 ml d'eau et on filtre. En acidifiant avec de l'acide chlorhydrique dilué, on obtient un produit cristallin que l'on recueille ; on le lave et on le sèche, ce qui donne 13,6 g (soit un rendement de 85 %) d'acide (3-carboxyphénoxy)-(4-chlorophényl) acétique. Par recristallisation dans de l'acide acétique on obtient un produit fondant à 205-207 °C.

Analyse pour $C_{15}H_{11}ClO_5$:

Calculé : C = 58,74 ; H = 3,62.

Trouvé : C = 58,51 ; H = 3,73.

Exemple 9. — Acide (4-styrylphénoxy)-(4-chlorophényl) acétique.

Stade A : (4-styrylphénoxy)-(4-chlorophényl) acétate de méthyle. On dissout 2,3 g (0,10 mole) de sodium métallique dans 500 ml d'alcool méthylique. On ajoute 19,6 g (0,10 mole) de 4-styrylphénol, on chauffe la solution au reflux et on ajoute 33,5 g (0,12 mole) de (4-chlorophényl) bromoacétate de méthyle. On continue à chauffer au reflux pendant deux heures et pendant ce temps il se forme un produit solide cristallin. On refroidit le mélange et on recueille le produit par filtration. Par recristallisation dans de l'acétate d'éthyle on obtient 28,0 g (soit un rendement de 82 %) de (4-styrylphénoxy)-(4-chlorophényl) acétate de méthyle, qui fond à 141-142 °C.

Stade B : Acide (4-styrylphénoxy)-(4-chlorophényl) acétique. On chauffe au reflux pendant deux heures, 10 g de (4-styrylphénoxy)-(4-chlorophényl) acétate de méthyle dans 200 ml de solution à 5 % d'hydroxyde de sodium. Le (4-styrylphénoxy)-(4-chlorophényl) acétate de sodium précipite et on le recueille par filtration une fois la réaction refroidie. On lave le sel de sodium

avec de l'acétate d'éthyle, puis on l'agite pendant deux heures à 50 °C avec 200 ml d'acide chlorhydrique à 10 %. On recueille le produit solide, on le lave avec de l'eau, on le sèche et on le recristallise dans de l'alcool méthylique, ce qui donne 7,1 g (soit un rendement de 75 %), d'acide (4-styrylphénoxy)-(4-chlorophényl) acétique, qui fond à 190-192 °C.

Analyse pour $C_{22}H_{17}ClO_3$:

Calculé : C = 72,43 ; H = 4,70 ; Cl = 9,72.

Trouvé : C = 72,09 ; H = 4,67 ; Cl = 9,83.

Exemple 10. — Acide (3-trifluorométhylphénoxy)-(2,4-dichlorophényl) acétique.

Stade A : (2,4-dichlorophényl) bromoacétate de méthyle. On agite et on chauffe au reflux pendant deux heures un mélange de 41 g (0,2 mole) d'acide 2,4-dichlorophényl-acétique et de 30 g (0,25 mole) de chlorure de thionyle. On ajoute en l'espace de trois heures 32 g (0,2 mole) de brome, tout en continuant à agiter et à chauffer au reflux. On chauffe le mélange réactionnel pendant vingt heures, puis on le refroidit à la température ambiante. On ajoute lentement 200 ml d'alcool méthylique et une fois la vive réaction réduite, on élimine l'excès d'alcool sous pression réduite. On dissout l'huile résiduelle dans 400 ml d'éther et on lave la solution par extraction avec de l'eau. On concentre la solution éthérée et on distille le produit huileux sous vide (7 mm). On recueille le (2,4-dichlorophényl) bromoacétate de méthyle ($n_D^{25} = 1,5742$) à son point d'ébullition de 141-143 °C.

Stade B : (3-trifluorométhylphénoxy)-(2,4-dichlorophényl) acétate de méthyle. On dissout 2,3 g (0,10 mole) de sodium métallique dans 300 ml d'alcool méthylique et on ajoute à cette solution 16,2 g (0,10 mole) de 3-trifluorométhylphénol dans 25 ml d'alcool méthylique et 29,8 g (0,10 mole) de (2,4-dichlorophényl) bromoacétate de méthyle dans 25 ml d'alcool méthylique. On chauffe le mélange au reflux pendant seize heures, puis on évapore le solvant sous vide. On ajoute au résidu 500 ml d'éther et 100 ml d'eau et on sépare la phase éthérée. On la lave par extraction avec une solution diluée d'hydroxyde de potassium et avec de l'eau, puis on évapore l'éther. On distille sous vide le résidu liquide, ce qui donne 21,1 g (soit un rendement de 56 %) de (3-trifluorométhylphénoxy)-(2,4-dichlorophényl) acétate de méthyle, bouillant à 162-166 °C sous 0,8 mm ; $n_D^{25} = 1,5319$.

Stade C : Acide (3-trifluorométhylphénoxy)-(2,4-dichlorophényl) acétique. On dissout 16,0 g (0,042 mole) de (3-trifluorométhylphénoxy)-(2,4-dichlorophényl) acétate de méthyle dans 135 ml d'alcool éthylique et on ajoute le tout à une solution de 9,5 g (0,17 mole) d'hydroxyde de potassium dans 15 ml d'eau. On chauffe le mélange réactionnel au reflux pendant six heures, puis on élimine le solvant sous vide. On dissout le résidu dans 700 ml d'eau puis on filtre la solution. On acidifie le filtrat avec de l'acide chlorhydrique dilué et on extrait le produit avec de l'éther. En évaporant l'éther et en cristallisant le résidu dans du chlorure de

butyle, on obtient 10,4 g (soit un rendement de 68 %) d'acide (3-trifluorométhyl-phénoxy)-(2,4-dichlorophényl) acétique, qui fond à 105,5-107,5 °C.

Analyse pour $C_{15}H_9Cl_2F_3O_3$:

Calculé : C = 49,34 ; H = 2,48.

Trouvé : C = 49,44 ; H = 2,73.

En remplaçant dans l'exemple 5 le 2-méthylmer-

captophénoate et le (4-chlorophényl) bromacétate de méthyle par le phénolate de sodium et le phényl-halo-acétate de méthyle appropriés, et en opérant sensiblement comme il est décrit dans cet exemple, on peut préparer les acides (phénoxy)-phényl acétiques correspondants. L'équation suivante et le tableau I annexé représentent le procédé de l'exemple 5 et illustrent les composés de départ et les produits finals qu'il permet de préparer :

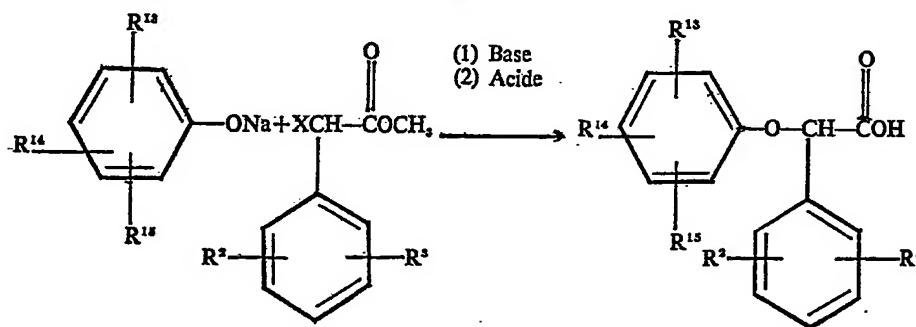
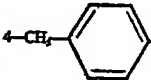
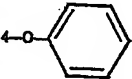
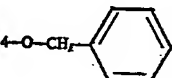
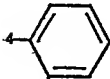
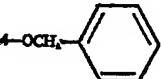
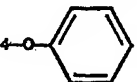
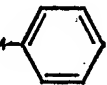
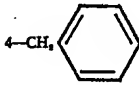
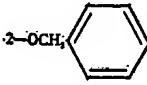
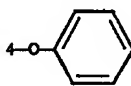
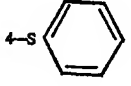


TABLEAU I

| Ex. | R ¹² | R ¹³ | R ¹⁴ | R ¹⁵ | R ³ | R ² | X |
|--------|-----------------------------------|--|---|-----------------|---------------------|---|----|
| 11 ... | H | H | 4-NH ₂ | H | H | 4-CH ₃ | Cl |
| 12 ... | H | H | 4-SCH ₃ | H | H | 4-OCH ₃ | Br |
| 13 ... | 2-COOH | H | H | H | H | 4-COCH ₃ | Cl |
| 14 ... | H | H | 4-NHC ₂ H ₅ | H | H | 4-COOH | Cl |
| 15 ... | H | H |  | H | H | Br | Br |
| 16 ... | H | H |  | 2-Cl | | 4-Cl | Br |
| 17 ... | H | H |  | H | | 4-SO ₂ CH ₃ | Br |
| 18 ... | 2-SO ₂ CH ₃ | H | H | H | H | Cl | Br |
| 19 ... | H | H | 4-CN | H | H | H | Br |
| 20 ... | 2-NO | H | H | H | 2-COCH ₃ | H | Cl |
| 21 ... | H | 3-N (CH ₃) ₂ | H | H | H | H | Br |
| 22 ... | H | H |  | H | H | 4-CH ₃ | Cl |
| 23 ... | H | 3-CF ₃ | H | H | H |  | Br |
| 24 ... | H | H | 4-COCH ₂ -CH ₃ | H | H |  | Br |

| Ex. | R ^{1a} | R ^{1b} | R ^{1c} | R ² | R ³ | X |
|--------|--|-------------------|---|--|---|----|
| 25 ... | H | H | 4-COOH | H |  | Cl |
| 26 ... | H | H | H | 2-Cl | 4-Cl | Br |
| 27 ... | H | H | 4-SCH ₃ | 2-COOH | H | Cl |
| 28 ... | H | H | 4-COCH ₃ | H |  | Cl |
| 29 ... | 2-NH ₂ | H | H | H | H | Br |
| 30 ... | H | H | 4-SO ₂ CH ₃ |  | H | Cl |
| 31 ... | H | H | 4-CH ₂ Cl | H | 4-CH ₂ Cl | Br |
| 32 ... | H | H |  | H | H | Br |
| 33 ... | H | H |  | 2-CN | H | Br |
| 34 ... | 2-CH ₂ -CH = CH ₂ | H | H | H | H | Br |
| 35 ... | 3-CF ₃ | 3-CF ₃ | H | H | 4-Cl | Cl |

Exemple 36. — *Acide alpha-(4-chlorophénoxy)-bêta-phénylpropionique.*

Stade A : *Alpha-(4-chlorophénoxy)-bêta-phénylpropionate d'éthyle.* On dissout 8,0 g (0,33 mole) de sodium métallique dans 200 ml d'éthanol absolu. On ajoute ensuite 43 g (0,33 mole) de 4-chlorophénol et 81 g d'alpha-bromo-bêta-phénylpropionate de méthyle puis on chauffe le mélange au reflux pendant vingt heures. On évapore sous vide l'excès de méthanol, on traite le résidu avec 500 ml d'eau et on extrait le mélange résultant avec de l'éther éthylique. On sèche la solution et on la distille pour obtenir 15,2 g (soit un rendement de 16,5 %) d'une huile que l'on identifie comme étant l'alpha-(4-chlorophénoxy)-bêta-phénylpropionate d'éthyle; point d'ébullition 163-166 °C sous 0,3 mm.

Stade B : *Acide alpha-(4-chlorophénoxy)-bêta-phénylpropionique.* On mélange l'alpha-(4-chlorophénoxy)-bêta-phénylpropionate d'éthyle, du stade A, avec 100 ml d'une solution à 10 % d'hydroxyde de sodium et on chauffe sur un bain-marie bouillant, en agitant, pendant une heure. On refroidit la solution résultante, on l'acidifie avec de l'acide sulfurique concentré et on l'extrait avec de l'éther éthylique. On sèche l'extrait éthéré sur du sulfate de magnésium et on évapore l'éther éthylique. On recristallise le résidu dans un mélange de benzène et de cyclohexane, pour obtenir 12,3 g (soit un rendement de 89 %) d'acide alpha-(4-chlorophénoxy)-bêta-phénylpropionique, qui préci-

pité sous forme de lamelles blanches; point de fusion 110-111 °C.

Analyse pour C₁₅H₁₁ClO₃ :

Calculé : C = 65,10; H = 4,73; Cl = 12,81.

Trouvé : C = 65,49; H = 4,72; Cl = 12,66.

Exemple 37. — *Acide alpha-(4-butyrylphénoxy)-bêta-phénylpropionique.* On dissout 18,5 g (0,80 mole) de sodium métallique dans 500 ml de méthanol absolu; on ajoute ensuite 132 g (0,80 mole) de 4-butyrylphénol et 190 g (0,80 mole) d'alpha-bromo-bêta-phénylpropionate de méthyle et on chauffe le mélange au reflux pendant vingt heures. On évapore sous vide l'excès de méthanol et on traite le résidu avec un litre d'eau et on l'extrait deux fois avec chaque fois un litre d'éther éthylique. On sèche la solution éthérée ainsi obtenue, on l'évapore jusqu'à en obtenir une huile et on reprend l'huile dans 300 ml d'une solution à 10 % d'hydroxyde de sodium puis on la chauffe pendant deux heures sur un bain-marie bouillant, en agitant. On acidifie la solution chaude avec de l'acide chlorhydrique concentré, ce qui donne une huile qui forme par refroidissement un produit solide finement divisé. On sèche ce produit solide sous vide à 60 °C, puis on le recristallise dans un mélange de benzène et de cyclohexane, pour obtenir 30 g (soit un rendement de 12 %) d'acide alpha-(4-butyrylphénoxy)-bêta-phénylpropionique, sous forme de lamelles blanches; point de fusion 88-91 °C.

Exemple 38. — *Acide alpha-(4-chlorophénoxy)-*

gamma-phénylbutyrique.

Stade A : Alpha-(4-chlorophénoxy)-gamma-phénylbutyrate d'éthyle. On dissout 2,8 g (0,12 mole) de sodium métallique dans 100 ml d'alcool éthylique et on ajoute à la solution 15,5 g (0,12 mole) de 4-chlorophénol et 27,0 g (0,10 mole) d'alpha-bromo-gamma-phénylbutyrate d'éthyle. Après seize heures de chauffage au reflux, on évapore le solvant et on dissout l'huile non volatile résiduelle dans de l'éther. On lave la solution étherée par extraction avec de l'eau, puis on la distille sous vide. On obtient 13,0 g (soit un rendement de 41 %) d'alpha-(4-chlorophénoxy)-gamma-phénylbutyrate d'éthyle, sous forme d'une huile qui bout à 164-167 °C sous 0,2 mm.

Stade B : Acide alpha-(4-chlorophénoxy)-gamma-phénylbutyrique. On agite l'alpha-(4-chlorophénoxy)-gamma-phénylbutyrate d'éthyle, du stade A, à 100 °C et pendant trente minutes avec 60 ml de solution à 10 % d'hydroxyde de sodium. On refroidit ensuite la solution, on la filtre et on l'acidifie, ce qui donne une

huile qui cristallise lentement. On recueille le produit solide cristallin et on le recristallise dans un mélange de benzène et d'hexane, ce qui donne 3,5 g (soit un rendement de 12 %) d'acide alpha-(4-chlorophénoxy)-gamma-phénylbutyrique, qui fond à 104-106 °C.

Analyse pour $C_{16}H_{15}ClO_3$:

Calculé : C = 66,09 ; H = 5,20 ; Cl = 12,21.

Trouvé : C = 66,31 ; H = 5,25 ; Cl = 12,18.

En remplaçant dans l'exemple 37 le 4-butyrylphénolate et l'alpha-bromo-béta-phénylpropionate de méthyle par le phénolate de sodium ou le thiophénolate de sodium appropriés et par l'oméga-phényl-alpha-alkanoate de méthyle approprié, et en opérant sensiblement comme il est décrit dans ledit exemple, on peut préparer les acides alpha-phénoxy- et alpha-phényl-thio-oméga-phényl-alkanoïques correspondants. L'équation suivante et le tableau II annexé représentent le procédé de l'exemple 37 et illustrent les composés de départ et les produits finals ainsi obtenus :

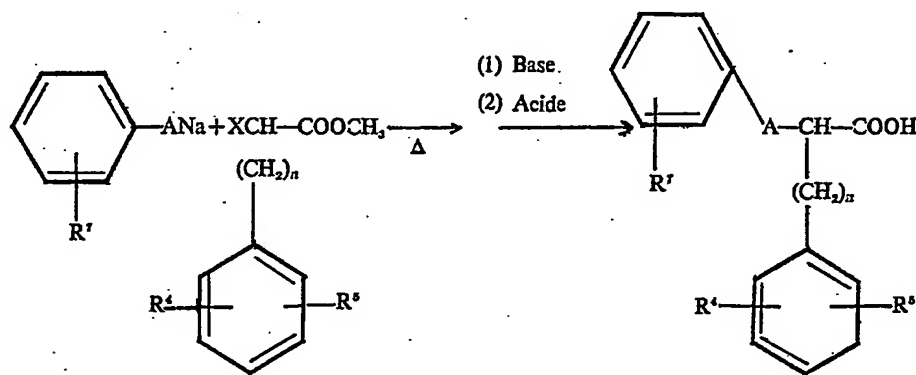





TABLEAU II

| Ex. | A | n | X | R' | R ⁴ | R ⁵ |
|----------|---|---|----|---------------------------------------|--------------------|----------------------------------|
| 39 | S | 1 | Cl | H | H | 4-C |
| 40 | O | 1 | Br | 4-Cl | H | 4-CH ₃ |
| 41 | O | 1 | Br | 2-CH ₂ -CH=CH ₂ | H | 4-OCH ₃ |
| 42 | O | 2 | Cl | 3-CF ₃ | 2-OCH ₃ | 4-CH ₃ |
| 43 | O | 1 | Br | 4-COCH ₂ -CH ₃ | 2-Cl | H |
| 44 | S | 2 | Br | | H | 4-CH ₃ |
| 45 | O | 2 | Br | | 3-CH ₃ | 4-OCH ₃ |
| 46 | O | 1 | Cl | 3-NHC ₂ H ₅ | 2-Cl | 4-Cl |
| 47 | O | 2 | Br | | 2-CH ₃ | H |
| 48 | O | 2 | Cl | | 3-OCH ₃ | 4-OC ₂ H ₅ |

| Ex. | A | n | X | R' | R' | R' |
|----------|---|---|----|--|--------------------|---------------------------------|
| 49 | O | 1 | Br | 4-CH=CH ₂ | 3-OCH ₃ | H |
| 50 | O | 1 | Br | 4-SCH ₃ | H | H |
| 51 | O | 2 | Cl | 2-COOH | 4-Cl | 3-CH ₃ |
| 52 | S | 1 | Cl | 4-CH ₃ | H | 4-CH ₃ |
| 53 | O | 2 | Br | 4-NH-  | H | 4-C ₂ H ₅ |
| 54 | O | 2 | Br | 4-Cl | 2-OCH ₃ | 3-CH ₃ |
| 55 | S | 2 | Cl | 3-Cl | H | H |
| 56 | O | 1 | Br | 4-SO ₂ CH ₃ | H | H |
| 57 | O | 1 | Cl | 3-NO | 2-CH ₃ | H |
| 58 | O | 2 | Br | 2-CN | 3-CH ₃ | 4-Cl |
| 59 | O | 1 | Cl | 3-NH ₂ | H | H |
| 60 | O | 2 | Br | 4-S-  | H | 4-C ₂ H ₅ |
| 61 | O | 1 | Br | 3-N(CH ₃) ₂ | 2-Cl | 4-Cl |
| 62 | O | 1 | Cl | 4-CH=CH-  | H | H |
| 63 | O | 1 | Br | 3-CF ₃ | H | 4-Cl |
| 64 | O | 2 | Br | 3-CF ₃ | H | 4-Cl |

On peut administrer les produits de cette invention en doses thérapeutiques dans des excipients classiques, comme par exemple en les administrant par voie pérorale sous forme de comprimés, tout comme par injections intraveineuses.

On n'est pas nettement d'accord sur le rôle réel de la synthèse du cholestérol dans la localisation des plaques artériosclérotiques, mais de nombreuses études viennent à l'appui de cette idée générale que le cholestérol joue un rôle de première importance dans la pathogène de l'artériosclérose, parce qu'en même temps que d'autres lipides et la fibrine, c'est la substance qui s'accumule dans la tunique interne et sous-interne artérielle et qui détermine la corrosion des artères.

Etant donné que le cholestérol se trouve présent dans une certaine mesure dans tous les régimes alimentaires ordinaires et comme il est également synthétisé par divers organes du corps à partir de produits intermédiaires d'origine métabolique, on a trouvé qu'il était souhaitable d'élaborer quelque agent chimiothérapeutique qui détermine un abaissement important du taux de cholestérol dans le sérum. On a à cet effet étudié les acides (phénoxy)-phénylacétiques et les acides (alphaphénoxy)- et (alpha-phénylthio)-oméga-phényl-alkanoïques de cette invention et on a trouvé qu'ils présentent une bonne activité hypocholestérolémique. Ainsi, en comparaison avec d'autres composés, les présents produits soutiennent très favorablement la comparaison dans la protection contre l'hypercholestérolémie et ils réunissent les avantages inattendus d'avoir une faible toxicité et de n'exercer aucun effet secondaire indésirable.

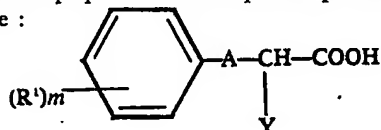
En outre, les produits de cette invention se sont avérés comme étant métaboliquement plus acceptables que de nombreux autres agents chimiothérapeutiques utilisés dans le traitement de l'artériosclérose et on peut les prendre par voie pérorale sous forme de partie d'un régime alimentaire, l'ingestion par le système du corps étant bonne. A cet effet on peut administrer les composés de cette invention sous la forme d'un sel d'addition avec un acide, pharmacologiquement acceptable, et en mélange avec un excipient pharmaceutique.

Il est bien entendu que le présent brevet ne couvre pas les applications thérapeutiques des produits obtenus.

Il est évident, d'après la description ci-dessus, que les acides (phénoxy)-phénylacétiques et les acides (alpha-phénoxy)- et (alpha-phénylthio)-oméga-phényl-alkanoïques de la présente invention, ainsi que leurs sels, leurs esters et leurs amides, constituent une très intéressante catégorie de composés qui n'ont pas encore été préparés jusqu'ici. L'homme de l'art se rendra également compte du fait que les procédés décrits dans les exemples ci-avant ont un caractère purement explicatif et qu'on peut leur apporter des modifications et des changements importants sans s'écarter de l'esprit de l'invention.

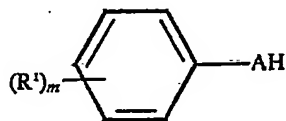
RÉSUMÉ

A. Procédé de préparation de composés répondant à la formule :



dans laquelle A représente de l'oxygène ou du soufre, Y est un radical phényle, benzyle ou phénéthyle, qui peuvent facultativement porter un ou deux substituants dans le noyau avec cette condition que, lorsque Y est un radical phényle, la partie A représente seulement de l'oxygène; m est un nombre entier dont la valeur va de 1 à 3; R^1 représente des termes identiques ou différents choisis parmi les suivants : des radicaux alkényle inférieur, haloalkyle, alkanoyl inférieur, aryle, aralkyle, aralkényle, aryloxy, aralkoxy, arylthio, arylamino, carboxy, alkyl (inférieur)-thio, alkyl (inférieur)-sulfonyle, cyano, nitroso, amino, monoalkylamino ou dialkylamino et le ou les deux substituants sur le noyau phényle sont identiques ou différents et ils sont choisis parmi les suivants : de l'hydrogène, des halogènes, des radicaux alyle inférieur, haloalkyle, alkoxy inférieur, alkanoyl inférieur, aryle, aralkyle, aryloxy, aralkoxy, cyano, carboxy ou alkyl (inférieur)-sulfonyle; et en outre à condition que, lorsque Y est un radical benzyle ou phénéthyle, A peut être soit de l'oxygène, soit du soufre; m est un nombre entier dont la valeur est égale à 1; R^1 représente un halogène ou un quelconque des substituants nucléaires indiqués ci-dessus pour la définition de R^1 et le ou les deux substituants nucléaires sur le radical benzyle ou phénéthyle sont identiques ou différents et sont constitués par de l'hydrogène, des halogènes ou des radicaux alkyle inférieur ou alkoxy inférieur, ce procédé étant caractérisé par les points suivants, pris isolément ou en combinaisons :

1° On fait réagir un sel de métal alcalin d'un composé ayant pour formule :



dans laquelle A, R^1 et m sont tels qu'ils ont été définis sous A, avec un composé de formule $XCHY-COOR^{12}$, dans laquelle Y est tel qu'il a été défini ci-dessus; X est un halogène et R^{12} est un radical hydrocarbyle; et on hydrolyse en produit désiré l'ester intermédiaire ainsi formé; et si on le désire, les sels d'addition, avec des acides, les dérivés ester et amide que l'on prépare par des procédés classiques;

2° Pour préparer un acide (phénoxy)-phénylacétique dans lequel le noyau phénoxy porte comme substituants de un à trois éléments identiques ou différents choisis parmi les suivants : des radicaux alkényle inférieur, haloalkyle, alkanoyl inférieur, aryle, aralkyle, aralkényle, aryloxy, aralkoxy, arylthio, arylamino, carboxy, alkyl (inférieur)-thio, alkyl (inférieur)-sulfonyle, cyano, nitroso, amino, monoalkylamino et dialkylamino et le noyau phényle porte comme substituants un ou deux éléments identiques ou différents choisis parmi les suivants : de l'hydrogène, des halogènes, des radicaux alkyle inférieur, haloalkyle, alkoxy inférieur, alkanoyl inférieur, aryle, aralkyle, aryloxy,

aralkoxy, cyano, carboxy et alkyl (inférieur)-sulfonyle; on fait réagir un sel de métal alcalin d'un phénol substitué d'une manière appropriée avec l'ester hydrocarbylique d'un acide phényl-halo-acétique substitué d'une manière appropriée dans le noyau ou non substitué dans le noyau; et on hydrolyse en produit désiré l'ester intermédiaire ainsi formé; et, si on le désire, les sels d'addition avec des acides, les dérivés ester et amide de ces composés que l'on prépare par des procédés classiques.

3° Pour préparer un acide oméga-phényl-alkanoïque portant en position alpha un substituant phénoxy ou phénylthio, dans lesquels les noyaux phénoxy ou phénylthio portent comme substituant un halogène ou un radical alkényle inférieur, haloalkyle, alkanoyl inférieur, aryle, aralkyle, aralkényle, aryloxy, aralkoxy, arylthio, arylamino, carboxy, alkyl (inférieur)-thio, alkyl (inférieur)-sulfonyle, cyano, nitroso, amino, mono-alkylamino ou dialkylamino et le noyau oméga-phényle porte comme substituants un ou deux éléments similaires ou non choisis parmi les suivants : de l'hydrogène, des halogènes, des radicaux alkyle inférieur ou alkoxy inférieur, on fait réagir un sel de métal alcalin d'un phénol ou d'un thiophénol substitué d'une manière appropriée avec l'ester hydrocarbylique d'un acide oméga-phényl-alpha-halo-alkanoïque substitué d'une manière appropriée dans le noyau; et on hydrolyse en produit désiré l'ester intermédiaire ainsi formé; et, si on le désire, les sels d'addition avec un acide et les dérivés ester et amide de ces composés, que l'on prépare par des procédés classiques;

4° Pour préparer un acide (phénoxy)-phénylacétique dans lequel le noyau phénoxy porte comme substituant un radical haloalkyle, alkanoyl inférieur, aralkényle, arylamino, carboxy ou alkyl (inférieur)-thio et le noyau phényle est substitué en position 1 et 3 par des substituants identiques ou différents constitués par de l'hydrogène ou des halogènes, et on fait réagir un sel de métal alcalin d'un phénol portant des substituants appropriés avec un ester hydrocarbylique d'un acide phényl-haloacétique substitué d'une manière appropriée dans le noyau ou non substitué dans le noyau; et on hydrolyse en produit désiré l'ester intermédiaire ainsi formé;

5° Le produit est un acide (alpha-phénoxy)-oméga-phényl-alkanoïque dans lequel le noyau phénoxy porte comme substituant un halogène ou un radical alkanoyl inférieur et on fait réagir un sel de métal alcalin d'un phénol qui porte comme substituant une des parties indiquées ci-dessus pour la substitution sur le noyau phénoxy, avec un ester hydrocarbylique d'un acide oméga-phényl-alpha-halo-alkanoïque; et on hydrolyse en produit désiré l'ester intermédiaire ainsi formé;

6° Le produit est un acide (phénoxy)-phényl-acétique, dans lequel le noyau phénoxy porte comme substituant un radical haloalkyle et le noyau phényle porte comme substituant un halogène, et on fait réagir un sel de métal alcalin d'un phénol portant un substi-

tuant haloalkyle avec l'ester hydrocarbylique d'un acide halophényl-haloacétique; et on hydrolyse en produit désiré l'ester intermédiaire ainsi formé;

7° Le produit est l'acide (4-butyrylphénoxy)-phényl-acétique et on fait réagir du 4-butyrylphénolate de sodium avec du phényl-bromacétate de méthyle et on hydrolyse en produit désiré l'ester intermédiaire ainsi formé;

8° Le produit est l'acide (4-butyrylphénoxy)-(4-chlorophényl) acétique et on fait réagir du 4-butyrylphénolate de sodium avec du (4-chlorophényl)-bromacétate de méthyle et on hydrolyse en produit désiré l'ester intermédiaire ainsi formé;

9° Le produit est l'acide (3-trifluorométhyl-phénoxy)-(4-chlorophényl) acétique et on fait réagir du 3-trifluorométhyl-phénolate de sodium avec du (4-chlorophényl)-bromacétate de méthyle et on hydrolyse en produit désiré le (3-trifluorométhyl-phénoxy)-(4-chlorophényl)-acétate ainsi formé;

10° Le produit est l'acide (4-trifluorométhyl-phénoxy)-(4-chlorophényl) acétique et on fait réagir du 4-trifluorométhylphénolate de sodium avec du (4-chlorophényl)bromacétate de méthyle et on hydrolyse en produit désiré le (4-trifluorométhyl-phénoxy)-(4-chlorophényl) acétate de méthyle ainsi formé;

11° Le produit est l'acide (2-méthylmercaptophénoxy)-(4-chlorophényl) acétique et on fait réagir du 2-méthylmercaptophénolate de sodium avec du (4-chlorophényl) bromacétate de méthyle et on hydrolyse en produit désiré l'ester intermédiaire ainsi formé;

12° Le produit est l'acide (4-anilino-phénoxy)-(4-chlorophényl)-acétique et on fait réagir du 4-anilino-phénolate de sodium avec du (4-chlorophényl) bromacétate de méthyle et on hydrolyse en produit désiré le (4-anilino-phénoxy)-(4-chlorophényl)-acétate de méthyle ainsi formé;

13° Le produit est l'acide (4-carboxyphénoxy)-4-chlorophényl) acétique et on fait réagir du 4-méthoxycarbonylphénolate de sodium avec du (4-chlorophényl) bromacétate de méthyle et on hydrolyse en produit désiré le (4-méthoxycarbonylphénoxy)-(4-chlorophényl) acétate de méthyle ainsi formé;

14° Le produit est l'acide (3-carboxyphénoxy)-(4-chlorophényl) acétique et on fait réagir du 3-méthoxycarbonylphénolate de sodium avec du (4-chlorophényl) bromacétate de méthyle puis on hydrolyse en produit désiré le (3-méthoxycarbonylphénoxy)-(4-chlorophényl) acétate de méthyle, ainsi formé;

15° Le produit est l'acide (4-styrylphénoxy)-(4-chlorophényl) acétique et on fait réagir du 4-styrylphénolate de sodium avec du (4-chlorophényl) bromacétate de méthyle et on hydrolyse en produit désiré le (4-styrylphénoxy)-(4-chlorophényl) bromacétate de méthyle ainsi formé;

16° Le produit est l'acide (3-trifluorométhylphénoxy)-(2,4-dichlorophényl) acétique et on fait réagir du 3-trifluorométhylphénolate de sodium avec du (3-trifluorométhyl-phénoxy) bromacétate de méthyle et on hydrolyse en produit désiré le (3-trifluorométhyl-

phénoxy)-(2,4-dichlorophényl) acétate de méthyle ainsi formé;

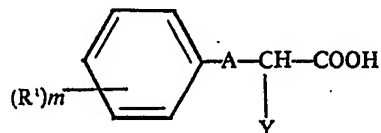
17° Le produit est l'acide alpha-(4-chlorophénoxy)-bêta-phénylpropionique et on fait réagir du 4-chlorophénolate de sodium avec de l'alpha-bromo-bêta-phénylpropionate d'éthyle et on hydrolyse en produit désiré l'alpha-(4-chlorophénoxy)-bêta-phénylpropionate d'éthyle ainsi formé;

18° Le produit est l'acide alpha-(4-butyrylphénoxy)-bêta-phénylpropionique et on fait réagir du 4-butyrylphénolate de sodium avec de l'alpha-bromo-bêta-phényl-propionate de méthyle puis on hydrolyse en produit désiré l'ester intermédiaire ainsi formé;

19° Le produit est l'acide alpha-(4-chloro-phénoxy)-gamma-phényl-butyrique et on fait réagir du 4-chlorophénolate de sodium avec de l'alpha-bromo-gamma-phénylbutyrate d'éthyle et on hydrolyse en produit désiré l'alpha-(4-chlorophénoxy)-gamma-phénylbutyrate d'éthyle ainsi formé.

B. A titre de produits industriels nouveaux :

20° Un composé répondant à la formule :

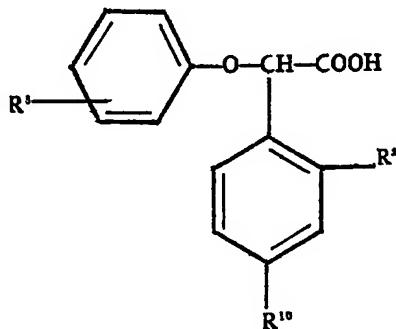


telle que décrite sous A, ainsi que ses sels d'addition avec des acides et ses dérivés ester et amide;

21° Un acide (phénoxy)-phénylacétique tel que décrit sous A 2°, ainsi que ses sels d'addition avec des acides et ses dérivés ester et amide;

22° Un acide oméga-phényl-alkanoïque portant un substituant phénoxy ou phénylthio en position alpha, tel que décrit sous A 3°, ainsi que ses sels d'addition avec des acides et ses dérivés amide et ester;

23° Un composé répondant à la formule :

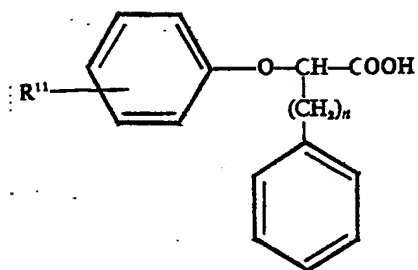


dans laquelle R⁸ représente un radical haloalkyle, alkanoyle inférieur, aralkényle, arylamino, carboxy ou alkyl (inférieur)-thio, et R⁹ et R¹⁰ représentent chacun de l'hydrogène ou un halogène et peuvent être identiques ou différents;

24° Un composé ayant pour formule :

(Voir formule page suivante.)

dans laquelle R¹¹ représente un halogène ou un radical



alkanoyle inférieur et n est un nombre entier égal à un ou à deux ;

25° Un acide (phénoxy)-phénylacétique, dans lequel le noyau phénoxy porte un substituant haloalkyle et le noyau phényle porte comme substituant un halogène ;

26° L'acide (4-butyrylphénoxy) (4-chlorophényl) acétique ;

27° L'acide (3-trifluorométhylphénoxy) (4-chlorophényl) acétique ;

28° L'acide (4-trifluorométhylphénoxy) (4-chlorophényl) acétique ;

29° L'acide (2-méthylmercaptophénoxy) (4-chlorophényl) acétique ;

30° L'acide (4-anilinophénoxy) (4-chlorophényl) acétique ;

31° L'acide (4-carboxyphénoxy) (4-chlorophényl) acétique ;

32° L'acide (3-carboxyphénoxy) (4-chlorophényl) acétique ;

33° L'acide (4-styrylphénoxy) (4-chlorophényl) acétique ;

34° L'acide (3-trifluorométhylphénoxy) (2,4-dichlorophényl) acétique ;

35° L'acide alpha-(4-chlorophénoxy)-bêta-phénylpropionique ;

36° L'acide alpha-(4-butyrylphénoxy)-bêta-phénylpropionique ;

37° L'acide alpha-(4-chlorophénoxy)-gamma-phénylbutyrique.

Société dite :

MERCK & CO., INC.

Par procuration :

SIMONNOT & RINUY